

Un inteligente artilugio farmacocinético

La nueva formulación del fármaco, tenofovir alafenamida, no es más que un derivado al que se le han añadido un grupo fenilo y otro amida, es decir, se ha construido un profármaco más lipofílico. El profármaco se capta rápida y eficientemente en las células diana del VIH (linfocitos T CD4+)

En la Sesión Clínica General “Dr. Jesús Hurtado” que presentó hace unas semanas el Servicio de Nefrología, la doctora Lech Mayor Ferruzola hizo un apunte inicial sobre la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TAR-GA) en el SIDA, que ha reducido drásticamente la morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, a pesar del eficaz tratamiento y de la supresión viral, ciertos marcadores de la inflamación (interleucina 6, proteína C reactiva) permanecen elevados; por ello, estos marcadores se han asociado a un aumento de diabetes tipo 2 y de hiperlipidemia, con una prevalencia mayor de enfermedades cardiovasculares y renales.

La doctora Mayor hizo énfasis en el tenofovir, un potente inhibidor de la transcriptasa inversa, que continúa siendo eficaz frente a cepas viriásicas que se han hecho resistentes a la lamivudina y emtricitabina. Otro curioso aspecto del tenofovir es su prolongada vida media intracelular, según se desprende los experimentos realizados en células mononucleares periféricas aisladas de pacientes. Sin embargo, el tenofovir está muy polarizado a pH fisiológico por lo que su absorción oral es muy pobre. Se pensó, por tanto, en hacer un derivado diproxilo que se formuló como una sal de difumarato; ello le confirió liposolubilidad y un perfil farmacocinético favorable para su administración oral. La FDA aprobó esta formulación en 2011 y la EMA hizo otro tanto en 2012. Desde entonces, el tenofovir diproxilo fumarato, a la dosis de 300 mg/día, se erigió como núcleo central de la terapia combinada anti-VIH; lo han utilizado más de 9 millones de pacientes años, con escasas resistencias y toxicidad. Sin embargo, la nefrotoxicidad ha sido uno de sus efectos adversos más relevantes, recalcó la doctora Mayor.

Pero si ingenioso fue el artilugio químico que permitió la administración oral de tan sugerente fármaco, resulta particularmente inteligente otra reciente transformación químico-farmacocinética que puede borrar la nefrotoxicidad del tenofovir. Con ello se trata de dirigir el fármaco a su diana en las células infectadas con el VIH, saltándose las células tubulares renales (y las de otros tejidos), cuyas mitocondrias se liberan así del estrés oxidativo y los radicales libres, causa última de la muerte por apoptosis y de la nefropatía asociada al tenofovir. ¿Qué cómo se consigue esto? Les explico.

En mi laboratorio de la Facultad medimos rutinariamente las señales de calcio que se generan en el citosol tras la estimulación neuronal. Para ello, necesitamos introducir en las neuronas una sonda química que emite fluorescencia cuando se combina con calcio. Pero esa sonda es muy polar por lo que al Premio Nobel Roger Tsien se le ocurrió, en los años 80 del siglo pasado, enganchar un grupo lipofílico a la sonda, mediante un grupo éster. Esta “sonda lipofílica” se capta con facilidad por las neuronas en cuyo citosol, las esterasas rompen el enlace éster, quedando así atrapada la sonda que, al volverse de nuevo hidrofílica, permanece atrapada en el citosol neuronal. Ya estamos en disposición de estimular la neurona y observar con el microscopio de fluorescencia las señales que emite cuando se eleva la concentración de calcio en su citosol. Pero volvamos al caso tenofovir.

La nueva formulación del fármaco, tenofovir alafenamida, no es más que un derivado al que se le han añadido un grupo fenilo y otro amida, es decir, se ha construido un profármaco más lipofílico. El profármaco se capta rápida y eficientemente en las células diana del VIH (linfocitos T CD4+). La hidrólisis de estos grupos por la enzima lisosomal catepsina A, libera el metabolito activo del tenofovir que, al ser polar, queda atrapado en la célula diana para ejercer su potente efecto anti-VIH.

¿Pero por qué no se concentra el tenofovir alafenamida también en las células renales o en otras células? Ahí reside el truco: con solo 25 mg del nuevo fármaco se consigue una carga mayor del metabolito activo en células CD4, en comparación con los 300 mg del tenofovir disoproxilo fumarato utilizado hasta ahora. Y esta dosis 10-12 veces menor es, obviamente, menos tóxica para las células tubulares renales. De hecho, la concentración plasmática máxima del tenofovir es de 250 ng/mL cuando se administra en forma de fumarato y tan solo de 16 ng/mL cuando se administra en forma de alafenamida. ¡Y sin embargo, la carga de tenofovir en las células CD4+ es incluso mayor con el último!

Un artilugio farmacocinético ingenioso ¿verdad?

Antonio García García
Instituto Teófilo Hernando de I+D
del Medicamento